

**ATEMANHALTE- VERSUS STANDARDTECHNIK BEI DER ¹⁸F-FDG-PET/CT DES
MALIGNEN MELANOMS – DETEKTION ZUSÄTZLICHER TUMORBEFUNDE UND
AUSWIRKUNGEN AUF QUANTITATIVE PARAMETER**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Robert Bärwolf

geboren am 29.12.1984 in Suhl

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Dietmar Gottschild, Magdala

2. PD Dr. med. Alexander Pfeil, Jena

3. Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke, Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.09.2019

I. Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung.....	3
2.1. Epidemiologische Daten.....	3
2.2. Stellenwert der ¹⁸ F-FDG-PET/CT innerhalb der Diagnostik.....	3
2.3. Methoden der Atmungs-Optimierung bei Anwendung der PET/CT....	4
3. Ziele der Arbeit.....	6
4. Originalpublikation.....	7
<i>Breath-hold and free-breathing F-18-FDG-PET/CT in malignant melanoma - detection of additional tumoral foci and effects on quantitative parameters. Bärwolf R, Zirnsak M, Freesmeyer M. Medicine (Baltimore). 96(2):e5882. 2017</i>	
5. Diskussion.....	8
5.1 Methodik der Atemanhaltetechnik (bhPET).....	8
5.2 Verhalten quantitativer Parameter der fbPET (Standardtechnik) und in Abgrenzung zur bhPET.....	9
5.3 Einfluss der Läsionsgröße auf quantitative Parameter.....	10
5.4 Einfluss des Zeitintervalls zwischen fbPET und bhPET.....	11
5.5 Limitationen der bhPET-Technik.....	12
6. Schlussfolgerungen.....	14
7. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	15
8. Anhang.....	18
8.1. Ehrenwörtliche Erklärung.....	18
8.2. Danksagung	19

II. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer Amerikanische Krebsgesellschaft
anterior-posterior	Richtungsbezeichnung von vorne nach hinten führend
bhPET	breath-hold PET PET-Aufnahme während tiefer Inspiration (Einatmung)
ce	contrast enhanced kontrastmittelverstärkt
cranio-caudal	Richtungsbezeichnung von oben nach unten führend
CT	computed tomography Computertomographie
fbPET	free-breathing PET PET in Atemmittelage bzw. PET-Aufnahme während flacher Inspiration (Einatmung) und Expiration (Ausatmung)
FoV	field-of-view Messfeld
^{18}F -FDG-PET	^{18}F Fluor-Fluorodeoxyglucose- Positronenemissionstomographie
LDH	Laktatdehydrogenase – ein Enzym
low dose	Niedrigdosis-Technik (beim CT)
mVic ₄₀	metabolisches Volumen bzw. Isokonturvolumen 40% des SUV _{max}
MRT	magnetic resonance tomography Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie

PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
post injectionem	nach Applikation (Verabreichung) eines Arzneistoffes, in der Regel intravenös
rgPET	respiratory-gating PET PET-Aufnahme mittels Atemtriggerung
SUV	standardized uptake value Wert zur Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen
superior-inferior	Richtungsbezeichnung von oben nach unten führend
SNR	signal to noise ratio Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SUV_{\max}	Maximalwert des SUV, z.B. innerhalb einer VOI
SUV_{mean}	Mittelwert des SUV, z.B. innerhalb einer VOI
VOI	Volume-of-interest Interessierendes Volumen
Voxel	Bildpunkt in einem dreidimensionalen Gitter (Vgl. zu einem Pixel in einem 2D-Bild)

1. Zusammenfassung

Allgemeine Zielsetzung

Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom, die einer ^{18}F -FDG bhPET/CT-Untersuchung unterzogen wurden, zu untersuchen, ob die Detektion zusätzlicher Tumorbefunde, insbesondere der atemabhängigen Organe, im Vergleich zur fbPET/CT möglich ist und in welchem Ausmaß quantitative Parameter beeinflusst werden.

Patienten, Methodik

Es konnten 34 Patienten mit 117 Tumorbefunden mit metastasiertem malignem Melanom (histologisch und bildgebend gesichert) retrospektiv ausgewertet werden. Zur Korrelation der Tumorbefunde im fbPET und bhPET wurde kontrastmittelverstärkende morphologische Schnittbildgebung (ceCT und ceMRT) herangezogen. Mehrheitlich wurde die ceCT im Anschluss an die PET/CT-Untersuchung in unserer Abteilung durchgeführt. Falls vorhanden, nutzten wir zeitnahe externe Kontrastmitteluntersuchungen zur Befundung. Die bhPET-Untersuchung (eine zusätzliche Untersuchungsregion; in der Regel die Lunge oder die Leber) konnte im Anschluss an die fbPET-Ganzkörperuntersuchung mit einer zeitlichen Verzögerung von im Mittel 31 ± 7 Minuten angefertigt werden. Die entsprechende low-dose-CT-Untersuchung zur Schwächungskorrektur des PET-Datensatzes erfolgte jeweils vor der PET. Dabei wurde die fbPET/CT in Atemmittelage und die bhPET/CT in tiefer Inspiration durchgeführt. Mit Hilfe des gepaarten T-Testes wurde das Maß der Übereinstimmung der jeweiligen Tumorbefunde zwischen fbPET und bhPET hinsichtlich verschiedener Merkmale (SUV_{max} , SUV_{mean} , mViC_{40} , dem Zeitintervall zwischen fbPET und bhPET und der Läsionsgröße) ermittelt.

Ergebnisse

Es zeigte sich, dass bei der Anwendung der bhPET höhere SUV-Werte und ein geringeres mVic₄₀ gemessen wurden. Der Einfluss der bhPET auf die SUV-Werte korrelierte signifikant mit der Läsionsgröße, während sich die Länge des Zeitintervalls zwischen fbPET und bhPET auf keinen der quantitativen Parameter signifikant auswirkte. Bei einem Patienten wurde ein Tumorbefund im bhPET sicher innerhalb der Leber ermittelt, der in der fbPET nicht sichtbar war. In diesem konkreten Fall erbrachte dieser zusätzliche Befund aufgrund des Vorhandenseins weiterer Lebermetastasen jedoch keine Änderung des therapeutischen Vorgehens.

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten kann die bhPET z.B. bei Patienten ohne bekannte Metastasierung bzw. bei Patienten mit wenig Tumorlast (kurative Intention) ein nützliches Untersuchungstool sein um potenzielle Tumorbefunde zu demaskieren. Aufgrund des jedoch nur sporadischen diagnostischen Vorteils sollte die bhPET jedoch nicht für den Routineeinsatz, d.h. nicht bei jedem untersuchten Melanom-Patienten eingesetzt werden, sondern ausgewählten Patienten vorbehalten sein.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologische Daten

Hautkrebs im Allgemeinen repräsentiert die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Davon entfielen im Jahr 2014 ca. 20000 Neuerkrankungen (10% der Hautkrebsinzidenz) auf das maligne Melanom, wobei Männer gering häufiger betroffen waren. Da viele Tumore im nicht metastasierten Stadium entdeckt werden (mehr als die Hälfte im frühen Tumorstadium T1), ergibt sich eine statistisch hohe 5-Jahresüberlebensrate (Männer 91% versus Frauen 94%). Im metastasierten Stadium (AJCC-Std. III-IV) hingegen zeigt sich eine hohe altersstandardisierte Mortalität von 2,8/100000 Männer und 1,7/100000 Frauen. Damit macht das maligne Melanom etwa 80% der gesamten Hautkrebssterblichkeit aus. Auch mit Einführung eines bundeseinheitlichen Screening-Verfahrens nach vorausgegangener Testphase 2008 konnte die Mortalität der Erkrankung nicht signifikant gesenkt werden. Allerdings zeigte sich eine günstige prognostische Stadienverteilung durch die zeitliche Vorverlegung der Diagnosestellung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei den Männern bei 67 Jahren und den Frauen bei 59 Jahren (Kaatsch et al. 2015).

2.2. Stellenwert der ¹⁸F-FDG-PET/CT innerhalb der Diagnostik

Eine suffiziente Bildgebung zur frühen Identifikation eines Rezidivs bzw. von bereits kleinen lymphonodulären oder distanten Metastasen erscheint insbesondere bei den höheren Tumorstadien unumgänglich. Eine besonders gute Möglichkeit bietet die ¹⁸F-FDG-PET/CT mit Kombination von funktioneller Darstellung mittels der Glukosestoffwechselaktivität im PET und morphologischer Darstellung im CT. Insbesondere im höheren Tumorstadium AJCC III-IV findet die PET/CT bei regionaler Verfügbarkeit routinemäßige Anwendung. Potenzielle Indikationen sind das Vorhandensein von Risikofaktoren für Fernmetastasen, Re-Staging im Rahmen eines Tumorrezidivs, zur präoperativen Diagnostik bei kurativer Intention sowie zur funktionellen Korrelation des Therapieansprechens nach erfolgter Systemtherapie (z.B. Chemotherapie, Immuntherapie, bzw. zur Identifikation von Non-Respondern im Rahmen der Therapie) (Sanchez-Sanchez et al. 2015).

In der Literatur werden dazu PET-Sensitivitätsraten zwischen 78%-100% im höheren Tumorstadium sowie ein deutlicher diagnostischer Vorteil im Vergleich zur alleinigen konventionellen Diagnostik mittels ceCT angegeben. Bei Nichtverfügbarkeit bietet die Ganzkörper-MRT (keine Kontraindikationen vorausgesetzt) mit ähnlich hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten eine gute Alternative zur PET/CT-Diagnostik (Jouvet et al. 2014). Im niedrigeren Tumorstadium AJCC I-II zeigt die PET/CT aufgrund der beschränkten Auflösungsgrenze (je nach Modernität des Gerätes bis 4mm Ortsauflösung) bei Vorhandensein sehr kleiner Lymphknotenmetastasen in der Regel keinen diagnostischen Vorteil. Hier ist die Sonographie insgesamt deutlich überlegen.

Typische Tumormarker, insbesondere zur Evaluation des Krankheitsverlaufs, sind das Protein S100 und das Enzym LDH. Ein negativer Tumormarker schließt ein metastasiertes Tumorleiden jedoch nicht aus. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass auch bei normwertigen Tumormarkern eine Änderung des Therapieregimes durch eine PET/CT-Diagnostik zugunsten einer radikalen Metastasenresektion bei 46% der Patienten durchgeführt wurde (Forschner et al. 2017).

2.3. Methoden der Atmungs-Optimierung bei Anwendung der ^{18}F -FDG-PET/CT

Im Gegensatz zur CT und zur MRT wird die PET in der klinischen Routine auf Grund der mehrminütigen Aufnahmezeit nicht in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Sie erfolgt in freier Respiration, wobei durch die Atembewegung Artefakte und Verwischungen entstehen können (Papathanassiou et al. 2005). Zur Begrenzung des Einflusses der Atembewegung wurden zwei grundsätzliche Methoden entwickelt, wobei das rgPET und die bhPET für die ^{18}F -FDG-PET/CT im Rahmen von Studien getestet wurden (Nehmeh et al. 2002, Kawano et al. 2011).

Beim rgPET werden die Bildinformationen eines Atemzyklus in unterschiedliche Phasen (Gates) eingeteilt. Damit verringert sich die atmungsbedingte Bewegungsunschärfe innerhalb eines einzelnen Gates, wie jedoch auch in unerwünschter Weise die eigentliche Bildinformation. Folglich zeigen sich eine schlechtere Bildstatistik und ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR). Die Aufteilung der Bildinformation der verschiedenen Atemzyklen kann entweder zeitbasiert oder amplitudenbasiert erfolgen, wobei letzteres Verfahren von Vorteil

erscheint. Es konnte gezeigt werden, dass eine Gate-Anzahl von $n=8$ ein optimales Verhältnis der aufgeteilten Bewegungsunschärfe zur Statistik innerhalb der einzelnen Gates darstellt (Dawood et al. 2008). Bei der sogenannten Bewegungskorrektur erfolgt eine Aufsummierung der einzelnen Gates, was den Vorteil einer weiterhin reduzierten Bewegungsunschärfe bei besserer Bildstatistik zeigt. In der Regel und gerade im klinischen Setting finden eher externe als interne Messmethoden der Datenakquisition Anwendung. Für die Ermittlung des Ausmaßes der Atembewegung müssen sowohl die anterior-posterior (a-p) und die superior-inferior (s-i) Dimension berücksichtigt werden. Die hierzu bekanntesten und kommerziell zu erwerbenden Medizinprodukte sind ein Atemgürtel der Firma Anzai Medical sowie das Realtime-Positioning-System (RMP) der Firma Varian Medical. Diese messen auf unterschiedliche Weise vorrangig die a-p-Ausdehnung des Thorax während der Respiration. Zu den wesentlichen Nachteilen der rgPET zählen die Notwendigkeit der Anschaffung einer dedizierten Hard- und Software und die damit verbundenen höheren Investitionskosten, die Verlängerung der Untersuchungszeit, eine höhere Strahlenexposition und eine aufwändigere Rekonstruktion, sodass diese Technik im klinischen Alltag trotz stetiger Weiterentwicklung bisher nur eingeschränkt Verbreitung erfahren hat (Werner et al. 2009, Pepin et al. 2014).

Im Gegensatz dazu entstehen bei der Anwendung der bhPET-Technik keine Investitionskosten und nur ein geringer Mehraufwand, wobei die Bildqualität von der Fähigkeit des Patienten, die Luft anzuhalten, abhängt (Meirelles et al. 2007). Insbesondere für das Lungenkarzinom wurden Effekte der bhPET/CT unter Verwendung von ^{18}F -FDG untersucht. Es stellte sich ein, in der Regel, höherer SUV und ein kleineres metabolisches Volumen gegenüber der fbPET/CT dar (Torizuka et al. 2009, Caobelli et al. 2014). Die Detektion zusätzlicher Tumorbefunde, die der fb-Technik entgehen, konnte in der Literatur exemplarisch sowohl bei einem Patienten mit Lymphangitis carcinomatosa (Meirelles et al. 2007), als auch für eine Lebermetastase eines colorektalen Karzinoms (CRC) demonstriert werden (Bärwolf et al. 2014).

3. Ziele der Arbeit

Es sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit malignem Melanom durch eine zusätzliche PET-Position in Atemanhaltetechnik ein diagnostischer Zusatznutzen im Vergleich zur Standard-PET-Diagnostik in Atemmittellage hinsichtlich der Detektion neuer Tumorbefunde, insbesondere der atemabhängigen Organe (z.B. Leber und Lunge), erzielt wird. Darüber hinaus wurde unter anderem untersucht, ob und inwieweit quantitative PET-Parameter (SUV_{max} , SUV_{mean} und metabolisches Tumervolumen - $mVic_{40}$) durch die Atemanhaltetechnik beeinflusst werden.

4. Originalpublikation

Breath-hold and free-breathing F-18-FDG-PET/CT in malignant melanoma—detection of additional tumoral foci and effects on quantitative parameters

Robert Bärwolf, MD, Mariana Zirnsak, MD, Martin Freesmeyer, MD*

Abstract

During PET/CT acquisition, respiratory motion generates artifacts in the form of breath-related blurring, which may impair lesion detectability and diagnostic accuracy. This observational study was undertaken to verify whether breath-hold F-18-FDG-PET/CT (bhPET) detects additional foci compared to free-breathing PET/CT (fbPET) in cases of malignant melanoma, and to assess the impact of breath-holding on standard uptake values (SUV) and metabolic isocontoured volume (mV_{ic40}).

Thirty-four patients with melanoma were examined. BhPET and fbPET findings of 117 lesions were compared and correlated with standard contrast-enhanced (ce) CT and MRI for lesion verification. Quantitative parameters (SUV_{max}, SUV_{mean}, and mV_{ic40}) were assessed for both methods and evaluated by linear regression and Spearman correlation. The impact of lesion size and time interval between investigations was analyzed.

In 1 patient, a CT-confirmed liver metastasis was seen only on bhPET but not on fbPET. At bhPET, SUV_{max} and SUV_{mean} proved significantly higher and mV_{ic40} significantly lower than at fbPET. The positive effect on SUV_{max} and SUV_{mean} was more pronounced in smaller lesions, whereas the time interval between bhPET and fbPET did not influence SUV or mV_{ic40}.

In our patient cohort, bhPET yielded significantly higher SUV and provided improved volumetric lesion definition, particularly of smaller lesions. Also one additional liver lesion was identified. Breath-hold PET/CT is technically feasible, and may become clinically useful when fine quantitative evaluations are needed.

Abbreviations: ρ_{spear} = Spearman rho, bh = breath hold, bhPET = breath hold positron emission tomography, ce = contrast enhanced, CUP = cancer of unknown primary, F-18-FDG-PET/CT = F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, fb = free breathing, fbPET = free breathing positron emission tomography, MRI = magnetic resonance imaging, mV_{ic40} = metabolic isocontoured volume including all voxels exceeding 40% of the SUV_{max}, NSCLC = nonsmall-cell lung carcinoma, P = P -value, rg = respiratory gating, SUV_{max} = maximum of standard uptake value, SUV_{mean} = mean of standard uptake value, TSH = thyroid stimulating hormone, VOI = volume of interest.

Keywords: additional finding, breath-hold PET/CT, F-18-FDG-PET/CT, metastasized malignant melanoma, quantitative parameter

1. Introduction

The F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18-FDG-PET) is an established method for the imaging of malignant melanoma.^[1,2] In contrast to computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), PET scanning cannot be routinely performed in breath-hold mode because of the required duration of several minutes. However, performing

the scans in free-breathing generates artifacts in the form of breath-related blurring.^[3]

Two methods have been tested to limit the impact of breath-related blurring in the application of F-18-FDG-PET/CT: respiratory gating (rgPET) and breath-hold PET (bhPET).^[4,5]

Disadvantages of rgPET are the need of dedicated hardware and software, the technical effort and costs, the long scanning time, a high radiation exposure, and prolonged reconstruction times. These problems have resulted in limited application of rgPET in clinical routine.^[6,7] In contrast, bhPET has no additional costs and requires only limited effort, but image quality largely depends on the ability of the patient to hold his breath.^[8] For chest findings, in particular, investigations on the effects of bhPET/CT with F-18-FDG have shown that the standard uptake value (SUV) is typically higher and the isocontour volume smaller than with free-breathing (fb) PET/CT.^[9,10] The ability to detect additional tumoral foci, normally missed by the free-breathing technique, has been demonstrated in a case of carcinomatous lymphangitis^[8] and in a liver metastasis of a colorectal carcinoma.^[11]

The goals of this study were to evaluate whether F-18-FDG bhPET/CT allows the detection of additional tumoral foci in

Editor: Mauro Alaibac.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Clinic of Nuclear Medicine, Jena University Hospital, Jena, Germany.

* Correspondence: Martin Freesmeyer, Clinic of Nuclear Medicine, Jena University Hospital, Bachstr. 18, 07743 Jena, Germany (e-mail: martin.freesmeyer@med.uni-jena.de).

Copyright © 2017 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2017) 96:2(e5882)

Received: 16 August 2016 / Received in final form: 17 December 2016 /

Accepted: 19 December 2016

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005882>

patients with melanoma compared with fbPET/CT, and to verify the impact of breath-holding and free-breathing on quantitative parameters.

2. Materials and methods

2.1. Patients, lesions, and ethics

The observational study sample comprised 34 consecutive adults (23 males/11 females; mean age 60 years, range 22–82), with clinically and histologically confirmed metastatic melanoma (Table 1). Over a period of 3 years, the patients were referred to our center for F-18-FDG-PET/CT aimed at tumor staging, restaging, and surveillance. Including follow-up investigations, overall 46 studies were performed and 117 lesions were evaluated (Table 2). All data were analyzed retrospectively.

The study was approved by the local ethics committee, and all patients signed a written informed consent.

2.2. F-18-FDG administration

The preadministration blood glucose levels were 5.6 ± 1.2 mmolL⁻¹ (mean \pm SD). Diabetes mellitus type II was present in 5/34 (14.7%) patients (both tablet- and insulin dependent). 264 ± 18 MBq F-18-FDG (7.13 ± 0.49 mCi) was administered in 10 mL of 0.9% saline as a bolus, followed by flushing with the same amount and concentration of saline according to current guidelines.^[12] Scanning procedures were performed 101 ± 24 minutes (range 56–180 minutes) after tracer injection.

2.3. fbPET/CT

Each patient was positioned in the PET/CT system (Biograph mCT 40 with a TrueV fourth PET ring and a 21.8 cm axial field-of-view; Siemens, Erlangen, Germany) with arms beside the body and in supine position. Automatic voice announcements instructed the patient to breath in a regular and shallow fashion. A noncontrast low-dose CT scan for attenuation correction and anatomical reference was obtained (50 mAs, 120 kV tube voltage, 3 mm slice thickness, 2 mm increment). Whole-body fbPET scans were then performed, extending from the vertex to the feet. In total 12 to 14 bed positions were acquired (2 minutes from vertex to pelvis, 1 minutes for legs and feet, total 20–24 minutes).

Table 1

Localization of primary tumor.

Localization of primary (n=34)	Number
Skin	
Lower extremity	6
Spine	5
Neck	3
Chest	3
Shoulder	3
Upper extremity	2
Face	1
Inner lining tissues	
Choroid (eye)	2
Nasal mucosa	1
Anal mucosa	1
Carcinoma of unknown primary (CUP)	
—	7

Table 2

Localization of lesions detected by fbPET and bhPET (without lesion detected by bhPET only).

Localization of lesions (n=117)	Number
Thoracic	
Lung	30
Mediastinum	24
Lung hilus	16
Thoracic wall	15
Breast	1
Abdominal	
Liver	13
Adrenal gland	3
Pancreas	1
Spleen	1
Others	
(e.g., skin)	13

2.4. bhPET/CT

A bhPET/CT including one bed position was performed 31 ± 7 minutes (range 17–60 minutes) after the fbPET/CT. In each case the localization of the breath-hold bed position was selected based on the clinical indication and query of the referring physician. In total 86 thoracic and 31 extrathoracic lesions were examined (Table 2).

First, a bhCT was performed in deep end-inspiration. CT parameters were the same as for the fbPET/CT scan. For the acquisition of bhPET, the patient was instructed to repeat the breathing exercise in the same way as long as possible. This phase was supervised by a radiographer and the scans were manually stopped when the patient resumed respiration.

2.5. Morphological imaging

Morphological sectional images used for method correlations were contrast-enhanced CT (ceCT) in 39/46 investigations (84.8%) and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (ceMRI) in 1/46 investigations (2.2%). In 6/46 investigations (13%) ceCT could not be performed for the following reasons: renal insufficiency, allergy to contrast media, and lack of recent laboratory tests (TSH and/or glomerular filtration rate). For these patients only a low-dose CT (ldCT) was available.

A ceCT was performed in parallel to the PET/CT in 32/39 investigations (82.0%), whereas in 7/39 investigations (18.0%) recent ceCT examinations were considered for comparisons. The mean time interval between ceCT and PET was 10.9 ± 27.6 days. Follow-up examinations were available for 21/34 patients (61.8%).

2.6. Data analysis/quantitative parameters

Comparisons were performed by an experienced nuclear medicine specialist assisted by a doctoral candidate on a consensus basis. Data were presented on a dedicated multimodal evaluation console (Syngo MMWP Version VE31A, Siemens) with the aid of software for PET/CT analysis, and were visually assessed for increased tracer accumulation. First the attention was aimed at detecting focal findings seen at bhPET but not at fbPET. Then a targeted comparison was performed with the available CT and MRI in order to identify subtle morphological correlates. A 3-dimensional volume of interest (VOI) was drawn over the entire lesion of interest. Maximum and mean

standardized uptake values (SUV_{max} and SUV_{mean}) and metabolic isocontoured volumes (mV_{ic40}) were assessed in both investigations.

The SUV was determined by dividing the measured tracer concentration by total injected activity and body weight. The SUV_{max} was derived from the single voxel with the highest tracer uptake within a VOI, thus avoiding a bias introduced by the VOI size with inclusion of a greater or smaller proportion of voxels of more intense or less intense uptake. The SUV_{mean} was derived from all voxels within the VOI, assuming that this more closely reflected the tracer uptake in that VOI, as seen with the human eye. The metabolic volume mV_{ic40} was defined as the metabolic isocontoured volume including all voxels exceeding 40% of the SUV_{max} .

The percentage differences between bhPET and fbPET for SUV_{max} , SUV_{mean} , and mV_{ic40} were defined as follows: % bh-index = $(bhPET - fbPET)/fbPET \times 100$.

2.7. Statistics

Differences between bhPET and fbPET measurements (SUV_{max} , SUV_{mean} , and mV_{ic40}) were tested using 2-tailed and paired t tests. Associations were tested by linear regression and Spearman correlation (ρ). The corresponding P values were additionally reported to avoid false correlations due to outliers. P values <0.05 were considered significant. Data were illustrated by Tukey box and whisker blots. Boxes represented the first, second, and third quartile, while the whiskers represented the lowest/highest value still within 1.5 interquartile ranges of the lower/upper quartile. Outliers were not shown.

All analyses were carried out using R, a free language and environment for statistical computing and graphics (R Core Team 2014).

3. Results

3.1. In comparison with bhPET/CT an additional lesion was detected that was not visible at fbPET/CT

In the patient population analyzed in the present study, the bhPET identified 1 additional lesion not visible at fbPET but corresponding to a lesion identified at ceCT (Fig. 1). Because of the multifocal nature of the metastasized melanoma, a histological verification of the suspicious malignant lesion was not clinical appropriate, however a follow-up ceCT performed 2 months later confirmed the progression of the tumor. Overall, 117 and 118 lesions were detected both by fbPET and bhPET and by bhPET respectively, thus one lesion was only detected by bhPET.

3.2. Primary tumor and lesion localization of the patient cohort

The majority of primary tumors were located on the lower extremity (18%) and spine (15%). In 21% no primary could be identified (CUP) whereby diagnosis was confirmed by histological examination of metastases (Table 1). Malignant findings most frequently involved thoracic sites, for example, lungs (26%) and mediastinum (21%). In the abdomen, the liver was most commonly involved (11%, Table 2).

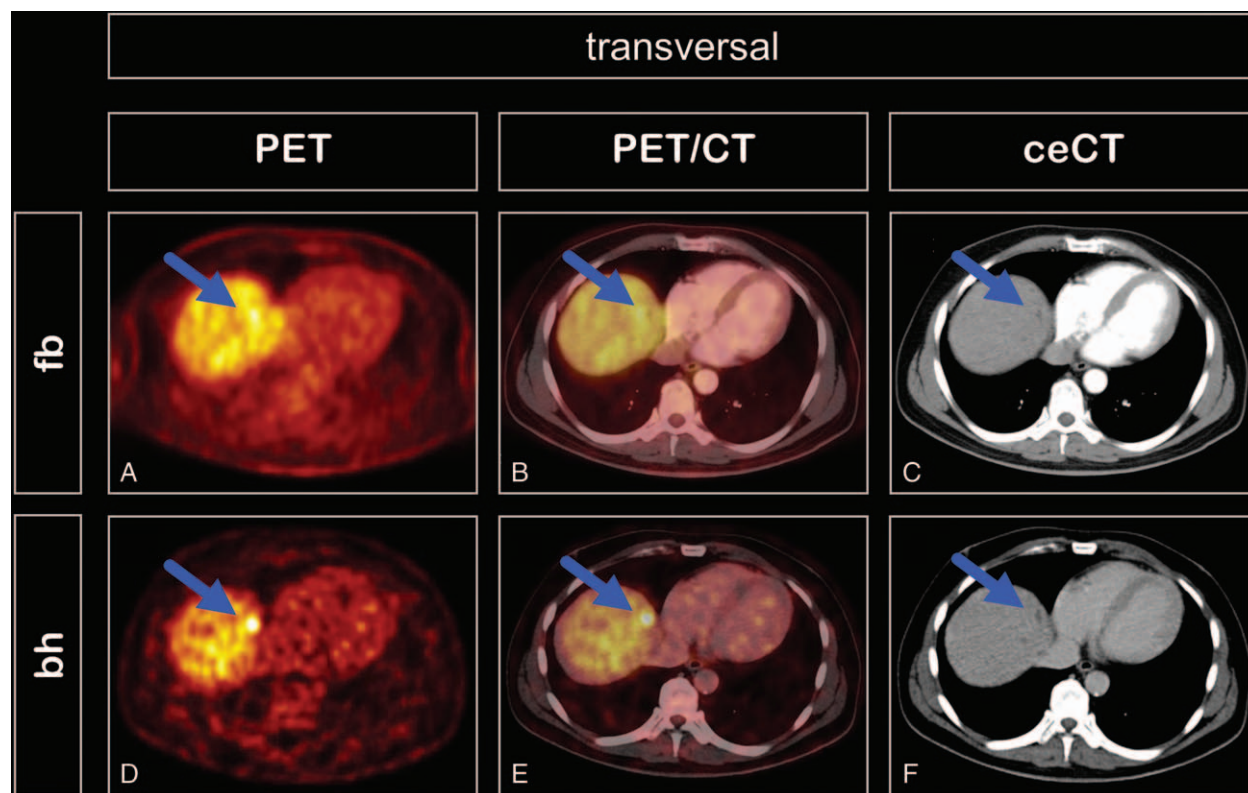


Figure 1. Transversal PET (A and D), PET/CT (B and E), and ceCT (C and F) images of a male patient with liver metastasis of malignant melanoma (liver segment II). The lesion (arrows) was not visible at free-breathing PET (A) but was evident at breath-hold PET (D). This lesion had a morphological correlate in the arterial (C) and late venous (F) phases of contrast-enhanced CT. Breath-hold time was 21 seconds, SUV_{max} was 13.3.

3.3. Impact of bhPET on quantitative parameters

The mean breath-hold time of all investigations was 43.0 ± 17.3 seconds (range 10–85 seconds). The tumors imaged with bhPET showed a significantly higher SUV_{max} compared to fbPET (7.7 ± 17.7 vs 5.5 ± 8.4 ; $P < 0.001$). The same was true for the SUV_{mean} (4.7 ± 11.7 vs 3.4 ± 5.3 ; $P < 0.001$). In contrast, the mV_{ic40} was significantly smaller at bhPET than at fbPET (1.3 ± 11.4 mL vs 1.8 ± 16.0 mL; $P < 0.001$). In terms of %bh-index, the SUV_{max} was increased by $40.4 \pm 81.6\%$ and the SUV_{mean} by $35.4 \pm 90.7\%$. The metabolic volume was reduced by $22.2 \pm 38.8\%$. The impact of bhPET on the SUV_{max} was larger than the impact on the SUV_{mean} (Figs. 2 and 3, Table 3).

3.4. Impact of lesion size on quantitative parameters

The largest lesion diameter was in mean 15.0 ± 12.6 mm (range 5–85 mm). In smaller lesions, the bhPET had significantly larger effects on SUV_{max} ($\rho_{spear} = -0.23$, $P = 0.02$) and SUV_{mean} ($\rho_{spear} = -0.20$, $P = 0.04$) than in larger lesions. The size of the lesions did not significantly affect the mV_{ic40} ($\rho_{spear} = -0.002$, $P = 0.99$) (Fig. 4).

3.5. Influence of time interval between fbPET and bhPET on quantitative parameters

Mean interval between fbPET and bhPET was 31 ± 7 minutes (range 17–60 minutes). The time interval had no significant influence on SUV_{max} ($\rho_{spear} = 0.06$, $P = 0.52$), SUV_{mean} ($\rho_{spear} = 0.05$, $P = 0.56$), or mV_{ic40} ($\rho_{spear} = -0.12$, $P = 0.22$) (Fig. 5).

4. Discussion

Breath-hold and free-breathing methods are available to limit the influence of respiratory motion during PET examinations. A

bhPET would be preferable in terms of reduced time efforts and required equipment, but its feasibility largely depends on compliance and general health status of the patient.^[7] In this study, the bhPET technique was evaluated exclusively in patients with histologically proved malignant melanoma. The examinations were performed for staging, restaging, and surveillance, therefore only metastatic tumors were taken into account.^[1]

Previous studies have not elaborated on the detection of additional lesions in bhPET, reports being limited to lymphangitis carcinomatosa^[8] and colorectal carcinoma.^[11]

Side-by-side interpretation of fbPET and bhPET studies was preferred instead of a blinded approach. The intention of bhPET in our setting was not to replace fbPET but to use it as a supplementary option to improve general diagnostic performance. Moreover, the side-by-side appraisal corresponds to the current use in clinical routine.

In this study bhPET enabled identification of one additional liver lesion by targeted comparison with ceCT, progressive in size on follow-up imaging and therefore considered metastatic. In this patient, a histological examination was not clinical appropriate due to the presence of further multiple liver metastases. In other organs, particularly the lung, the bhPET did not identify any additional lesions. This is remarkable because, in advanced melanoma, lung metastases are actually more numerous than liver metastases, for example at stage IV only 4% of the metastases are found in the liver against 19% in the lung.^[13] In our patients 11% of the metastases were in the liver and 26% in the lungs (Table 2). A conceivable explanation is that additional lesions in the liver usually remain masked due to the relatively high metabolic activity of the liver parenchyma, and detection is impaired due to the blurring induced by respiration.

In principle, bhPET allows the identification of additional lesions in malignant melanoma, but the potential clinical

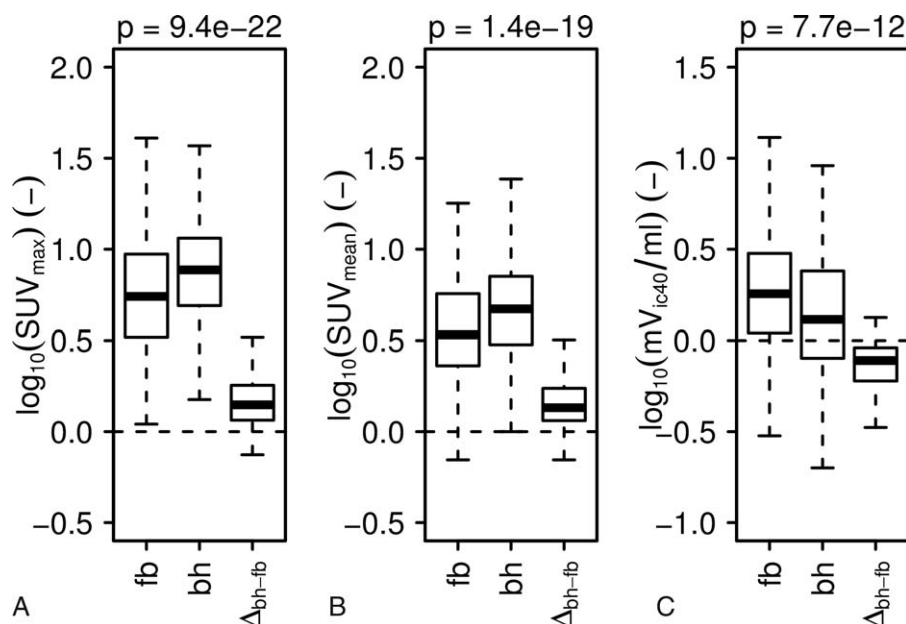


Figure 2. Differences in SUV_{max} (A), SUV_{mean} (B), and mV_{ic40} (C) detected by free-breathing (fb)PET and breath-hold (bh)PET. Logarithmically transformed data are illustrated by Tukey box and whisker blots, whereby boxes were used to show first, second, and third quartile, while the whiskers represent the lowest/highest value still within 1.5 interquartile ranges of the lower/upper quartile. For each parameter (A–C), the left and mid box plot show distributions for bhPET and fbPET, the right box plot shows the distribution of differences between the methods. The latter illustrates a paired t test between the 2 methods. P values are reported for each parameter (A–C).

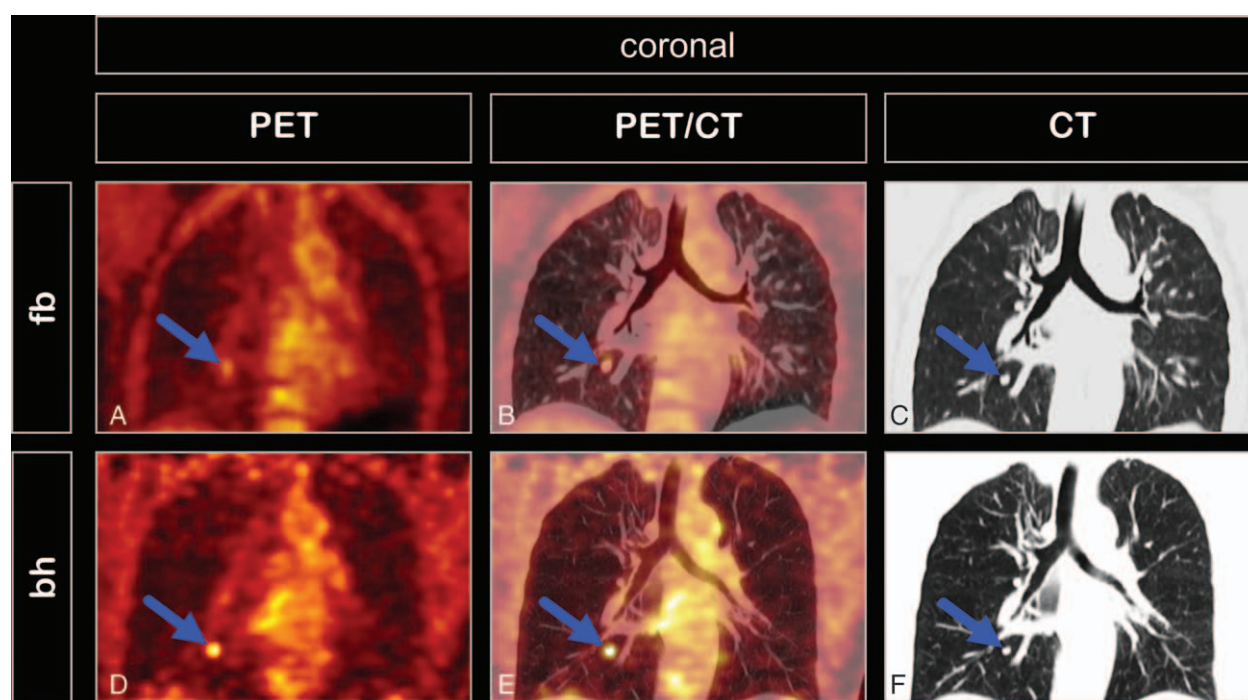


Figure 3. Coronal PET (A and D), PET/CT (B and E), and CT (C and F) images of a female patient with pulmonary metastasis of malignant melanoma (arrows) close to the right lower lobe bronchus. At free-breathing PET (A) the nodule appears craniocaudally elongated and blurred, with low uptake and large metabolic volume (SUV_{max} 2.3, SUV_{mean} 2.0, mV_{ic40} 3.9 mL), whereas at breath-hold PET (D) the nodule appears rounder, more sharply delineated, with higher uptake and lower metabolic volume (SUV_{max} 4.9, SUV_{mean} 3.5, mV_{ic40} 0.6 mL). Breath-hold time was 67 seconds.

relevance remains questionable. The scarcity of published data on this issue indicates that the relevance is also limited for other tumor entities.

In fbPET the respiratory motion in the 2-minute scanning time per bed position induces a blurring of focal lesions, which in turns leads to changes of SUV_{max} , SUV_{mean} , and metabolic volume. Several bhPET studies have focused on lung carcinoma, but only a few have addressed abdominal diseases, and—to our knowledge—none has explicitly reported on melanoma lesions. Also, all available studies describe SUV_{max} as quantitative marker,^[10,14,15] but only a few mention the metabolic volume,^[10,16–18] or the SUV_{mean} .^[10] In chest lesions, for example, the SUV_{max} at bhPET has proven 32.5% higher than at fbPET.^[14] Similar results have been obtained for abdominal lesions.^[17,18]

Our study confirmed these data in that melanoma lesions (whole trunk) displayed a 40.4% higher SUV_{max} .

The SUV_{max} is certainly a simple and robust marker of the area with the highest uptake of tracer, but sometimes it corresponds only to 1 voxel. Instead, SUV_{mean} reflects the tracer accumulation during the whole process, hence more closely reflecting the investigator's visual impression. The influence of bhPET on SUV_{mean} was investigated in only 1 study, also revealing a significantly higher SUV_{mean} compared to fbPET.^[10] Data on the metabolic volume are also scarce, for example at F-18-FDG bhPET this proved to be 20% smaller,^[17,18] given that the spatial fixation during the breath-hold phase reduces the blurring and better delineates the lesion. The relative difference found in the present study (−22.2%) is therefore well compatible with the published data. Thus, the presented data on the use of bhPET in melanoma confirm the results obtained with other tumors, that is, the more commonly used fbPET underestimates the SUV_{max} and SUV_{mean} and overestimates the mV_{ic40} .

In this melanoma patient population, the size of the lesions had a significant influence on SUV_{max} and SUV_{mean} at bhPET, that is, in particular smaller lesions were more sharply delineated and easier to identify. This result confirms similar observations in lung carcinoma, that SUV_{max} differences between standard and bhPET are significantly more pronounced in small lesions.^[9,19] There was no statistical significance of the lesion size regarding to mV_{ic40} . The lack of impact on the mV_{ic40} remains to be verified in other studies, as no comparable data are available in the literature.

A potential confounder in this study is the time interval between fbPET and bhPET (mean 31 minutes). As radiotracers have specific kinetics, the quantitative parameters can change over time. This confounder is mentioned in other F-18-FDG studies, but statistical analyses of the data have not been published.^[10,20]

Table 3
Impact of free-breathing (fb)PET and breath-hold (bh)PET on quantitative parameters (without lesion detected by bhPET only).

	Fb	bh	%bh-index
SUV_{max}			
Mean	5.5	7.7	+40.4
iqr	6.1	6.6	64.1
SUV_{mean}			
Mean	3.4	4.7	+35.4
iqr	3.4	4.1	58.0
mV_{ic40} , mL			
Mean	1.8	1.3	−22.2
iqr	1.9	1.6	31.3

%bh-index = $(bhPET - fbPET) / fbPET \times 100$, iqr = inter quartile range, mV_{ic40} = metabolic isocontoured volume, SUV_{max} = maximum of standard uptake value, SUV_{mean} = mean of standard uptake value.

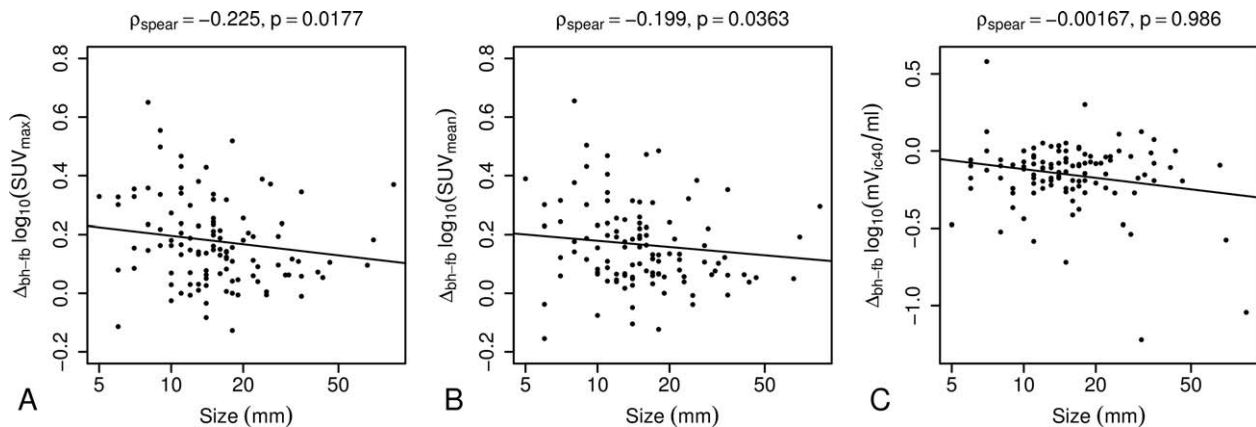


Figure 4. Differences of SUV_{max} (A), SUV_{mean} (B), and mV_{ic40} (C) between breath-hold PET and free-breathing PET plotted against the size of the lesions. Data were logarithmically transformed. Solid lines show the results of linear regressions. To avoid false correlations due to outliers, the Spearman rho and respective P values are reported for each model.

In general, the SUV is higher in malignant and granulomatous diseases compared to benign diseases, whereas over time a rapid uptake is typically followed by a plateau.^[21] Investigations on when the plateau is achieved in a given tumor have provided different results. An in vitro F-18-FDG study with different subtypes of cell lines of malignant melanoma has shown that the SUV_{max} steeply increases within the first 60 minutes, and then progressively less until 120 minutes postradiotracer administration.^[22] A clinical study on breast cancer has shown a rapid increase of uptake until 90 minutes post-F-18-FDG injection, followed by a less rapid uptake until 180 minutes.^[23] A dynamic study with nonsmall-cell lung carcinoma (NSCLC) has shown that a plateau was not reached before 2.5 hours after F-18-FDG administration.^[24] The data of the present fbPET/bhPET study were acquired at a mean of 101 and 132 minutes, respectively, with a mean time difference of 31 minutes. This implies that the investigations took place in a phase of slower tracer accumulation. Although a certain influence of the FDG kinetic cannot be excluded, the results showed that the time interval between fbPET and bhPET did not significantly influence SUV and mV_{ic40} . This result is analogous to a study with PET acquisitions at 50 and 90 minutes (time difference of 40 minutes), showing that the later acquisitions had a significantly higher

SUV_{max} , but the time difference between the acquisitions did not play a significant role.^[25]

The present study has some limitations. Routine PET scans are usually acquired with 2 to 3 minutes per bed position, but patients cannot hold their breath for the entire time, especially in view of their impaired health status. The shorter scan time for bhPET (mean 43 seconds, range 10–85 seconds) leads to reduced signal statistics and higher background-noise-ratio. Some authors have attempted to estimate the optimal scanning time for bhPET, given that PET scanners of different companies vary regarding technical specifications. A phantom study with PET acquisitions stopping during simulated respiratory pauses, but with addition of short breath-hold phases, showed that acquisition times of 45, 60, and 120 seconds had a significantly higher diagnostic precision than a fbPET at 120 seconds, suggesting that a breath-hold of at least 45 seconds is necessary.^[26] Another phantom study postulated that the breath-hold should be greater than 90 seconds, but consisting of 8 intervals of 12 seconds each.^[27] Since breath-hold periods with the same respiratory depth are difficult to achieve without additional intervention, other authors opted for a single episode of sufficient breath-hold, lasting for 30 seconds for investigation of large tumors,^[5] or 20 seconds in a phantom study.^[9]

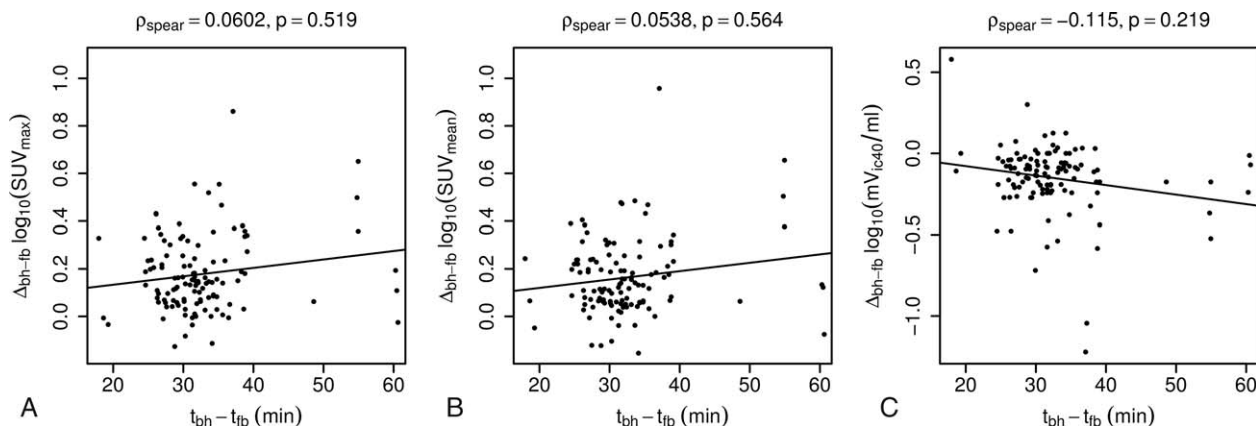


Figure 5. Differences of SUV_{max} (A), SUV_{mean} (B), and mV_{ic40} (C) between breath-hold PET and free-breathing PET plotted against the time interval between the scans. Data were logarithmically transformed. Solid lines show the results of linear regressions. To avoid false correlation due to outliers, the Spearman rho and respective P values are reported for each model.

The present study was based on a single bhPET. Therefore, it must be considered that the respiratory depth during the PET and the CT acquisition may have differed, leading to a mismatch between the 2 examinations and also to a suboptimal attenuation correction.^[28–30]

A further drawback of this breath-hold study was that the scanning area was limited (1 bed position, or 21.8 cm craniocaudally). The lungs, and possibly also enlarged livers, were not completely included. In addition, the upper and lower edges of the scanning area showed some imaging artifacts.

Finally, the retrospective nature of the study implied that not all patients had ceCT or ceMRI available for morphological comparison. Some of the patients, in addition, did not undergo ceCT or ceMRI because of contraindications to the use of contrast media, and only 60% had follow-up investigations for further verification.

5. Conclusions

In summary, the use of bhPET with F-18-FDG yielded higher SUV and lower mV_{ic40} than fbPET. On bhPET, SUV significantly depended on lesion size, but not on the time difference between fbPET and bhPET acquisitions.

The better definition obtained with the bhPET technique may become a useful diagnostic option when fine quantitative evaluations for staging, recurrence, prognosis, and therapeutic response are needed, particularly for small lesions. bhPET enabled the identification of 1 additional liver metastasis, which was not clinically relevant for the further management of this particular patient with multiple metastases, but could have been decisive for a patient without known metastasis. In this respect, bhPET may be recommendable in selected cases. Future developments of more sensitive technologies with reduced acquisition time, or use of larger detectors with larger field-of-view, may enable a wider use of bhPET as a feasible alternative to the complex rgPET method.

Acknowledgments

We thank Dr. Dominik Driesch, BioControl Jena GmbH, Jena, Germany, for statistical analysis of the data, and Dr. Ernesta Palombo-Kinne for careful review and translation of the manuscript.

References

- [1] Sanchez-Sanchez R, Serrano-Falcon C, Rebollo Aguirre AC. Diagnostic imaging in dermatology: utility of PET-CT in cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:29–34.
- [2] Petersen H, Holdgaard PC, Madsen PH, et al. FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:695–706.
- [3] Papathanassiou D, Liehn JC, Bourgeot B, et al. Cesium attenuation correction of the liver dome revealing hepatic lesion missed with computed tomography attenuation correction because of the respiratory motion artifact. *Clin Nucl Med* 2005;30:120–1.
- [4] Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 2002;43:876–81.
- [5] Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT versus free breathing PET/CT and respiratory gating PET for reference: evaluation in 95 patients with lung cancer. *Ann Nucl Med* 2011;25:109–16.
- [6] Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, et al. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1640–5.
- [7] Pepin A, Daouk J, Bailly P, et al. Management of respiratory motion in PET/computed tomography: the state of the art. *Nucl Med Commun* 2014;35:113–22.
- [8] Meirelles GS, Erdi YE, Nehmeh SA, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. *J Nucl Med* 2007;48:712–9.
- [9] Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, et al. Single 20-second acquisition of deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical feasibility for lung cancer. *J Nucl Med* 2009;50:1579–84.
- [10] Caobelli F, Puta E, Kaiser SR, et al. Deep Inspiration Breath Hold [(18)F] FDG PET-CT on 4-rings scanners in evaluating lung lesions: evidences from a phantom and a clinical study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:136–47.
- [11] Barwolf R, Zirnsak M, Freesmeyer M. Detection of a liver metastasis by breath-hold FDG-PET/CT not visible on standard PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:775.
- [12] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328–54.
- [13] Meyer T, Merkel S, Goehl J, et al. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1983–91.
- [14] Nehmeh SA, Erdi YE, Meirelles GS, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. *J Nucl Med* 2007;48:22–6.
- [15] Yamashita S, Yokoyama K, Onoguchi M, et al. Feasibility of deep-inspiration breath-hold PET/CT with short-time acquisition: detectability for pulmonary lesions compared with respiratory-gated PET/CT. *Ann Nucl Med* 2014;28:1–0.
- [16] Mitumoto K, Abe K, Sakaguchi Y, et al. Determination of the optimal acquisition protocol of breath-hold PET/CT for the diagnosis of thoracic lesions. *Nucl Med Commun* 2011;32:1148–54.
- [17] Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, et al. The reproducibility of deep-inspiration breath-hold (18)F-FDG PET/CT technique in diagnosing various cancers affected by respiratory motion. *Ann Nucl Med* 2010;24:171–8.
- [18] Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, et al. Usefulness of a deep-inspiration breath-hold 18F-FDG PET/CT technique in diagnosing liver, bile duct, and pancreas tumors. *Nucl Med Commun* 2009;30:326–32.
- [19] Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 2008;49:1223–31.
- [20] Daisaki H, Shinohara H, Terauchi T, et al. Multi-bed-position acquisition technique for deep inspiration breath-hold PET/CT: a preliminary result for pulmonary lesions. *Ann Nucl Med* 2010;24:179–88.
- [21] Macdonald K, Searle J, Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *Clin Radiol* 2011;66: 244–50.
- [22] Yamada K, Brink I, Bisse E, et al. Factors influencing [F-18] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. *J Dermatol* 2005;32:316–34.
- [23] Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:226–30.
- [24] Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35:1308–12.
- [25] Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med* 2009;114:890–906.
- [26] Yamaguchi T, Ueda O, Hara H, et al. Usefulness of a breath-holding acquisition method in PET/CT for pulmonary lesions. *Ann Nucl Med* 2009;23:65–71.
- [27] Miyashita K, Tateishi U, Nishiyama Y, et al. Optimum emission time in deep-inspiration breath-hold PET-CT: a preliminary result. *Ann Nucl Med* 2010;24:559–63.
- [28] Sureshbabu W, Mawlawi O. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005;33:156–61. quiz 154–163.
- [29] Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;33:166–79.
- [30] Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, et al. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:344–53.

5. Diskussion

5.1 Methodik der Atemanhaltetechnik (bhPET)

Sowohl die Atemanhaltetechnik als auch die Atemtriggerung werden für PET/CT-Untersuchungen genutzt um die nachteiligen Folgen der Atembewegung auszugleichen. Prinzipiell wird die Atemanhaltetechnik im klinischen Alltag bevorzugt, da der entstehende zusätzliche Zeitaufwand und die apparative Ausstattung überschaubar sind. Jedoch hängt der Nutzen der Zusatzuntersuchung maßgeblich von der Verständlichkeit und der Mitarbeit des Patienten ab, möglichst lange die Luft anzuhalten (Pepin et al. 2014). In dieser retrospektiven Studie wurde die bhPET-Technik ausschließlich bei Patienten mit histologisch gesichertem und metastasiertem malignem Melanom untersucht. Typische Indikationen für die PET waren Staging-Untersuchungen, Re-Staging und Verlaufskontrollen (Sanchez-Sanchez et al. 2015).

In der Literatur wurde in vorausgegangenen Veröffentlichungen der Fokus auf die Veränderungen der PET-Parameter bei der bhPET im Vergleich zur fbPET gelegt und nicht wie in unserer Studie auf die Detektion zusätzlicher Tumorbefunde. Die Veröffentlichungen beschränkten sich dabei auf eine neu diagnostizierte thorakale Lymphangiosis carcinomatosa (Meirelles et al. 2007) sowie eine zusätzlich entdeckte Lebermetastase eines colorektalen Karzinoms bei einem anderen Patienten (Bärwolf et al. 2014).

Die Auswertung der erhobenen Befunde erfolgte nicht verblindet, sondern die beiden Untersuchungen wurden für die jeweiligen Läsionen miteinander verglichen. Ziel dieser Studie war es nicht, die diagnostische Genauigkeit der Ganzkörper-PET in bestimmten atemabhängigen Regionen zu hinterfragen, sondern den potenziellen Zusatznutzen der bhPET herauszustellen. Darüber hinaus korrespondiert dieses Vorgehen des Vergleiches beider Untersuchungen auch mit der klinischen Praxis.

In Fall eines Patienten gelang es eine zusätzliche hypermetabole Leberläsion zu visualisieren, die nur in der bhPET und nicht in der fbPET sichtbar war und für die sich auch ein CT-Korrelat in der Kontrastmittelschleife zeigte. Dieser, auf eine hepatische Metastase hochsuspekte Befund, bestätigte sich mit Progredienz in der PET/CT-Verlaufskontrolle. Eine histologische Sicherung der Metastase erfolgte jedoch nicht, da zum Zeitpunkt der Detektion bereits eine multifokale

Lebermetastasierung vorlag und durch die zusätzliche Resektion des Befundes kein klinischer Zusatznutzen zu erwarten gewesen wäre. Hingegen konnte in anderen Organen, wie z.B. der Lunge dieser Effekt nicht beobachtet werden. Dies war entgegen unserer Erwartungen, da einer Studie zufolge beim fortgeschrittenen metastasierten Melanom die Verteilung der Metastasen in der Lunge (mit ca. 19%) deutlich höher ist als die in der Leber (ca. 4%) (Meyer et al. 2000). In unserem Patientengut zeigten sich 11% der Metastasen innerhalb der Leber und 26% innerhalb der Lunge. Eine mögliche Erklärung für die in Anzahl geringe Detektion von Lebermetastasen in der PET ist zum einen der physiologisch erhöhte Glukosestoffwechsel der Leber im Vergleich zu dem der Lungen (kleinere Befunde werden hier besser maskiert) sowie zum anderen die geringere respirationsbedingte Beeinflussung der apikalen Anteile der Lunge im Vergleich zu den basalen Lungenabschnitten.

Prinzipiell konnte in der gegenwärtigen Studie gezeigt werden, dass es mittels Atemanhaltetechnik möglich ist, zusätzliche Tumorbefunde zu detektieren. Jedoch geben die wenigen publizierten Daten in der Literatur einen Hinweis darauf, dass die klinische Relevanz dieser eher Einzelphänomene auch bei anderen Tumorentitäten fraglich erscheint.

5.2. Verhalten quantitativer Parameter der fbPET (Standardtechnik) und in Abgrenzung zur bhPET

Beim fbPET dauert die Datenakquisition jeweils einer Bettposition (bestimmter Untersuchungsabschnitt, ca. 30cm Länge) ca. zwei Minuten und führt teilweise zu einer Veratmung fokaler Befunde. Diese nehmen Einfluss auf die metabolischen Parameter SUV_{max} , SUV_{mean} und das metabolische Volumen. Die meisten der in der Literatur erhobenen Studien beschäftigen sich auf Grund der klinischen Relevanz mit dem Bronchialkarzinom. Einige wenige treffen Aussagen zur Beeinflussung abdomineller Befunde. Unserem Wissen nach hat sich bisher kein Autor ausschließlich Tumorbefunden beim metastasierten malignen Melanom gewidmet. Alle verfügbaren Studien untersuchten Veränderungen des SUV_{max} (Caobelli et al. 2014, Nehmeh et al. 2007, Yamashita et al. 2014). Einige wenige beschäftigten sich mit den Parametern SUV_{mean} (Caobelli et al. 2014) und metabolisches Volumen (Caobelli et al. 2014, Mitsumoto et al. 2011, Nagamachi et al. 2010, Nagamachi et al. 2009). Eine Studie z.B. zeigte eine Steigerung des SUV_{max} von 32,5% in der bhPET

(Nehmeh et al. 2007). Eine andere Veröffentlichung verwies auf ähnlich hohe SUV-Werte für die Beeinflussung abdomineller Befunde (Nagamachi et al. 2010, Nagamachi et al. 2009). In der aktuellen Studie resultierten vergleichbare Werte der SUV_{max}-Erhöhung von 40,4% für den gesamten Körperstamm beim malignen Melanom.

Der SUV_{max} ist ein einfach zu erfassender und robuster quantitativer Parameter zur Bestimmung der Region mit dem höchsten Traceruptake. Dieser Wert kann jedoch theoretisch auch auf lediglich einem einzelnen Voxel basieren. Daher ist die Bestimmung des SUV_{mean} gemittelt über alle Voxel innerhalb der VOI realistischer und entspricht eher der visuellen Impression der jeweiligen PET-Aufnahme. Dieser Einfluss des SUV_{mean} auf die bhPET wurde bisher nur in einer weiteren Studie berücksichtigt und zeigte analog zu unseren Ergebnissen höhere SUV_{mean}-Werte (Caobelli et al. 2014). Daten zum Einfluss auf das metabolische Volumen zwischen fbPET und bhPET finden sich ebenfalls in nur zwei Studien mit ¹⁸F-FDG. Hierbei konnte eine Reduktion des metabolischen Volumens um 20% für die bhPET aufgrund einer geringeren Veratmung und somit besseren Abgrenzung einer jeweiligen Läsion festgestellt werden (Nagamachi et al. 2010, Nagamachi et al. 2009). Wir ermittelten korrelierend mit den Ergebnissen der Literatur eine Reduktion von 22,2%. Somit offenbarten sich generell Unterschätzungen des SUV_{max} und SUV_{mean}, sowie eine Überschätzung des metabolischen Volumens.

5.3. Einfluss der Läsionsgröße auf quantitative Parameter

Hinsichtlich der Läsionsgröße wurde in unserem Patientengut bei kleineren Läsionen ein signifikanter Einfluss auf SUV_{max} und SUV_{mean} bei der bhPET aufgrund einer besseren Abgrenzbarkeit und somit Detektion der Befunde sichtbar. Die Ergebnisse stehen in Analogie zu Beobachtungen beim Bronchialkarzinom, wobei die SUV_{max}-Differenzen zwischen bhPET und fbPET ebenfalls stärker bei kleineren Läsionen ausgeprägt waren (Torizuka et al. 2009, Kawano et al. 2008). Die Veränderungen hinsichtlich des metabolischen Volumens bei der Beurteilung der Läsionsgröße waren nicht signifikant. Hierzu fanden sich in der Literatur keine Angaben.

5.4. Einfluss des Zeitintervalls zwischen fbPET und bhPET

Eine mögliche Störgröße stellt in dieser Studie das Zeitintervall zwischen der fbPET und bhPET (im Mittel 31 Minuten) dar. Aufgrund der metabolischen Kinetik des radioaktiven Stoffes im zeitlichen Verlauf sind Änderungen des SUV zu unterschiedlichen Zeitpunkten einer Messung nicht auszuschließen. Dieses Problem wurde bereits in vorausgehenden Studien erkannt, jedoch hinsichtlich weiterer statischer Analysen nicht weiter untersucht (Daisaki et al. 2010, Caobelli et al. 2014). Prinzipiell betrachtet ist der SUV in Tumorgewebe und bei entzündlichen Erkrankungen höher als bei gutartigen Veränderungen. Dabei kommt es im zeitlichen Verlauf zu einem schnellen Anstieg des SUV nach Applikation des Radiotracers ^{18}F -FDG, gefolgt von einem sich rasch etablierenden Plateau (Macdonald et al. 2011). Zur Frage, wann genau dieses Plateau einsetzt bzw. ab wann die Messung durchgeführt werden kann, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Eine in-vitro-Untersuchung mit ^{18}F -FDG, bei verschiedenen Subtypen von Zelllinien eines malignen Melanoms, zeigte eine kontinuierliche Zunahme des SUV innerhalb von 60 Minuten sowie deutliche Verlangsamung des Prozesses bis 120 Minuten post injectionem (Yamada et al. 2005). Eine klinische Studie beim Mammakarzinom demonstrierte eine schnelle Zunahme bis 90 Minuten und Verlangsamung der FDG-Anreicherung bis 180 Minuten post injectionem (Boerner et al. 1999). Eine dynamische Studie beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) hingegen stellte fest, dass sich das Plateau des FDG-Uptakes erst nach zirka 2,5 Stunden etabliert (Hamberg et al. 1994). Unsere Datenerhebung erfolgte im Mittel nach 101 Minuten für die fbPET und nach 132 Minuten für die bhPET (mittlere Zeitdifferenz 31 Minuten). Unter Berücksichtigung der Literaturangaben verlief die Datenerfassung somit in der Zeit einer nur noch geringen Zunahme des FDG-Uptakes. Obwohl ein gewisser Fehler bezüglich der Zeitdifferenz nicht zuletzt ausgeschlossen werden kann, wurde deutlich, dass der Einfluss des Zeitintervalls auf die Parameter SUV_{max} , SUV_{mean} und das metabolische Volumen sich als nicht signifikant erwies. Dieses Ergebnis korrespondiert mit einer anderen Studie, wobei PET-Akquisitionen zu den Zeitpunkten 50 Minuten p.i. und 90 Minuten p.i. (Zeitdifferenz 40 Minuten) miteinander verglichen wurden. Hierbei machte sich zwar eine Zunahme des SUV_{max}

bemerkbar, jedoch hatte die Zeitdifferenz keinen Einfluss auf andere quantitative Parameter (Schillaci et al. 2009).

5.5. Limitationen der bhPET-Technik

Üblicherweise benötigen PET-Scanner 2-3 Minuten für die Untersuchung einer Bettposition. Insbesondere kranke Patienten sind nicht in der Lage für diese Zeit die Luft anzuhalten. Eine damit einhergehende Verkürzung der Aufnahmezeit führt zu einer schlechteren Bildstatistik und höherem Hintergrundrauschen. Einige Autoren beschäftigten sich mit der Ermittlung der optimalen bh-Aufnahmezeit, die technischen Unterschiede der PET-Geräte bei verschiedenen Herstellern berücksichtigend. Hierbei zeigte eine Phantomstudie, dass beim bhPET die Summation einzelner Atemanhaltephasen von insgesamt 45, 60 und 120 Sekunden eine höhere diagnostische Genauigkeit hatte als die alleinige PET-Akquisition von 120 Sekunden mittels der fbPET. 45 Sekunden wurden dabei als notwendige Aufnahmezeit angesehen (Yamaguchi et al. 2009). Eine andere Phantomstudie postulierte eine Aufnahmezeit von insgesamt 90 Sekunden als angemessen. Hierbei wurden die einzelnen Aufnahmezeiten (12 Sekunden) achtmal summiert (Miyashita et al. 2010). Diese Aufsummation einzelner breath-holds ist prinzipiell möglich, jedoch aufgrund unterschiedlicher Atemtiefe zwischen den einzelnen Atemzügen ohne weitere technische Hilfsmittel schwierig zu reproduzieren. Aus diesem Grund favorisierten andere Autoren einen einzigen breath-hold. Dieser sollte bei großen Tumoren wenigstens 30 Sekunden betragen (Kawano et al. 2011). In einer Phantomstudie wurde bereits eine Atemanhaltezeit von 20 Sekunden als ausreichend angesehen (Torizuka et al. 2009). Die aktuelle Studie basiert auf nur einem breath-hold von im Mittel 43 Sekunden (Atemanhaltezeiten zwischen 10-85 Sekunden).

Weiterhin kann eine suboptimale CT-Schwächungskorrektur die quantitativen PET-Parameter beeinflussen. Diese entsteht durch eine unterschiedliche Atemtiefe während der Inspiration bei der CT-Untersuchung und im Anschluss der PET-Untersuchung (Kinahan et al. 2003, Visvikis et al. 2003, Sureshbabu und Mawlawi 2005).

Darüber hinaus erwies sich der begrenzte Scanbereich von einer Bettposition von ca. 21,8cm in cranio-caudaler Ausrichtung als nachteilig. Somit konnten die Lungen oder eine vergrößerte Leber nicht vollständig abgebildet werden. Zusätzlich erschwerten

am oberen und am unteren Bildrand Artefakte die Beurteilbarkeit der Untersuchung wegen einer insgesamt schlechteren Bildstatistik der bh-Untersuchung.

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie hatten nicht alle Patienten eine kontrastmittelgestützte CT- oder MRT-Untersuchung zum morphologischen Vergleich suspekter PET-Befunde erhalten bzw. bei einigen Patienten lagen Kontraindikationen gegen die Applikation von Kontrastmittel vor (meist Kontrastmittelallergie oder eine Niereninsuffizienz). Darüber hinaus standen nur bei 60% der Patienten PET/CT-Verlaufskontrollen zur Verifikation auffälliger Befunde im zeitlichen Verlauf zur Verfügung.

6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch den Einsatz einer bhPET/CT mittels einer zusätzlichen Bettposition höhere SUV-Werte und ein geringeres metabolisches Volumen im Vergleich zur fbPET/CT gemessen werden. Dabei ist die Höhe des SUV maßgeblich von der Läsionsgröße, jedoch nicht wie unsere Studie zeigen konnte, von dem Zeitintervall des Beginns der Akquisition abhängig. Die ortsgetreue Abbildung eines Befundes, die mit der bhPET, insbesondere bei kleinen Befunden erzielt wird, bietet Vorteile bei der Einschätzung quantitativer Parameter für Untersuchungen zum Staging, Re-Staging, zur Evaluation des Therapieansprechens oder zur Abschätzung der Krankheitsprognose.

In einem konkreten Fall konnte gezeigt werden, dass die bhPET die Detektion eines zusätzlichen Tumorbefundes ermöglichte. Da bei diesem Patienten bereits eine multifokale Lebermetastasierung bekannt war, hatte dieser Zugewinn an Information keinen Einfluss auf die weitere Behandlung.

Im Fall einer hypothetischen Annahme würde sich bei einem Patienten ohne bekannte Lebermetastasierung bzw. bei singulärem Befund diese Information sehr wahrscheinlich beeinflussend auf das weitere Therapiekonzept auswirken (kurativ versus palliativ).

Unsere Daten zeigten, dass die bhPET/CT nicht regelhaft durchgeführt, sondern in ausgewählten Fragestellungen zum Einsatz kommen sollte. Weitere Entwicklungen, z.B. hinsichtlich sensitiverer Aufnahmetechnik bzw. einer Verringerung der Akquisitionszeit, leistungsfähigeren Detektoren mit einem größeren Field of view (FoV) sind notwendig um die Bedeutung der bhPET gegenüber der komplexen respiratory-gating (rg)PET zu verbessern.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Bärwolf R, Zirnsak M, Freesmeyer M. 2014. Detection of a liver metastasis by breath-hold FDG-PET/CT not visible on standard PET/CT. *Jpn J Clin Oncol*, 44 (8):775.
- Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, Schmitz T, Audretsch W, Nitz U, Bender HG, Mueller-Gaertner HW. 1999. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med*, 26 (3):226-230.
- Caobelli F, Puta E, Kaiser SR, Massetti V, Andreoli M, Mostarda A, Soffientini A, Pizzocaro C, Guerra UP. 2014. Deep Inspiration Breath Hold [(18)F]FDG PET-CT on 4-rings scanners in evaluating lung lesions: evidences from a phantom and a clinical study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 33 (3):136-147.
- Daisaki H, Shinohara H, Terauchi T, Murano T, Shimada N, Moriyama N, Tateishi U. 2010. Multi-bed-position acquisition technique for deep inspiration breath-hold PET/CT: a preliminary result for pulmonary lesions. *Ann Nucl Med*, 24 (3):179-188.
- Dawood M, Kusters T, Fieseler M, Buther F, Jiang X, Wubbeling F, Schafers KP. 2008. Motion correction in respiratory gated cardiac PET/CT using multi-scale optical flow. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 11 (Pt 2):155-162.
- Forschner A, Olthof SC, Guckel B, Martus P, Vach W, la Fougere C, Nikolaou K, Keim U, Eigentler TK, Garbe C, Pfannenberger C. 2017. Impact of 18F-FDG-PET/CT on surgical management in patients with advanced melanoma: an outcome based analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (8):1312-1318.
- Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. 1994. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35 (8):1308-1312.
- Jouvet JC, Thomas L, Thomson V, Yanes M, Journe C, Morelec I, Bracoud L, Durupt F, Giammarile F, Berthezene Y. 2014. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28 (2):176-185.
- Kaatsch DP, Spix DC, Katalinic PDA, Hentschel DS, Luttmann DS, Stegmaier C. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV, (10. Ausgabe):62-65.
- Kawano T, Ohtake E, Inoue T. 2008. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med*, 49 (8):1223-1231.
- Kawano T, Ohtake E, Inoue T. 2011. Deep-inspiration breath-hold PET/CT versus free breathing PET/CT and respiratory gating PET for reference: evaluation in 95 patients with lung cancer. *Ann Nucl Med*, 25 (2):109-116.

- Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. 2003. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*, 33 (3):166-179.
- Macdonald K, Searle J, Lyburn I. 2011. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *Clin Radiol*, 66 (3):244-250.
- Meirelles GS, Erdi YE, Nehmeh SA, Squire OD, Larson SM, Humm JL, Schoder H. 2007. Deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. *J Nucl Med*, 48 (5):712-719.
- Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. 2000. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*, 89 (9):1983-1991.
- Mitsumoto K, Abe K, Sakaguchi Y, Zhang T, Tachiya Y, Ohya N, Baba S, Sasaki M. 2011. Determination of the optimal acquisition protocol of breath-hold PET/CT for the diagnosis of thoracic lesions. *Nucl Med Commun*, 32 (12):1148-1154.
- Miyashita K, Tateishi U, Nishiyama Y, Minamimoto R, Shizukuishi K, Inoue T. 2010. Optimum emission time in deep-inspiration breath-hold PET-CT: a preliminary result. *Ann Nucl Med*, 24 (7):559-563.
- Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Fujita S, Futami S, Arita H, Tamura S, Kawai K. 2010. The reproducibility of deep-inspiration breath-hold (18)F-FDG PET/CT technique in diagnosing various cancers affected by respiratory motion. *Ann Nucl Med*, 24 (3):171-178.
- Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Fujita S, Futami S, Arita H, Nishii R, Tamura S, Kawai K. 2009. Usefulness of a deep-inspiration breath-hold 18F-FDG PET/CT technique in diagnosing liver, bile duct, and pancreas tumors. *Nucl Med Commun*, 30 (5):326-332.
- Nehmeh SA, Erdi YE, Meirelles GS, Squire O, Larson SM, Humm JL, Schoder H. 2007. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. *J Nucl Med*, 48 (1):22-26.
- Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, Macapinlac HA, Squire OD, Humm JL. 2002. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med*, 43 (7):876-881.
- Papathanassiou D, Liehn JC, Bourgeot B, Amir R, Marcus C. 2005. Cesium attenuation correction of the liver dome revealing hepatic lesion missed with computed tomography attenuation correction because of the respiratory motion artifact. *Clin Nucl Med*, 30 (2):120-121.
- Pepin A, Daouk J, Bailly P, Hapdey S, Meyer ME. 2014. Management of respiratory motion in PET/computed tomography: the state of the art. *Nucl Med Commun*, 35 (2):113-122.16

- Sanchez-Sanchez R, Serrano-Falcon C, Rebollo Aguirre AC. 2015. Diagnostic imaging in dermatology: utility of PET-CT in cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*, 106 (1):29-34.
- Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, Calabria F, Bruni C, Ciccio C, Guazzaroni M, Orlacchio A, Simonetti G. 2009. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med*, 114 (6):890-906.
- Sureshbabu W, Mawlawi O. 2005. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol*, 33 (3):156-161; quiz 163-154.
- Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Ouchi Y. 2009. Single 20-second acquisition of deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical feasibility for lung cancer. *J Nucl Med*, 50 (10):1579-1584.
- Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, Lonn AH, Bomanji J, Gacinovic S, Ell PJ. 2003. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30 (3):344-353.
- Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, English JR, Palmer MR. 2009. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*, 193 (6):1640-1645.
- Yamada K, Brink I, Bisse E, Epting T, Engelhardt R. 2005. Factors influencing [F-18] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. *J Dermatol*, 32 (5):316-334.
- Yamaguchi T, Ueda O, Hara H, Sakai H, Kida T, Suzuki K, Adachi S, Ishii K. 2009. Usefulness of a breath-holding acquisition method in PET/CT for pulmonary lesions. *Ann Nucl Med*, 23 (1):65-71.
- Yamashita S, Yokoyama K, Onoguchi M, Yamamoto H, Hiko S, Horita A, Nakajima K. 2014. Feasibility of deep-inspiration breath-hold PET/CT with short-time acquisition: detectability for pulmonary lesions compared with respiratory-gated PET/CT. *Ann Nucl Med*, 28 (1):1-10.

8. Anhang

8.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Martin Freesmeyer, Dr. med. Mariana Zirnsak, Dipl.-Ing. Dominik Driesch, Dr. Ernesta Palombo-Kinne,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 17.12.2018

Robert Bärwolf

8.2 Danksagung

Einen ausdrücklichen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Martin Freesmeyer zusprechen, der mich im Verlauf der gesamten Arbeit unterstützte, förderte und motivierte, die anstehenden Aufgaben ordnungsgemäß durchzuführen und das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren. Ich bedanke mich ebenfalls dafür, die räumlichen Gegebenheiten innerhalb der Klinik außerhalb der regulären Arbeitszeit nutzen zu dürfen.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Co-Autorin Frau Dr. med. Mariana Zirnsak, mit der ich aufgrund der Ähnlichkeit des zugrunde liegenden Themas Sachverhalte erarbeiten und austauschen konnte.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dipl. Ing. Dominik Driesch als Ansprechpartner in Fragen der Statistik und Frau Dr. med. Ernesta Palombo-Kinne für die Mithilfe der Übersetzung ins Englische.

Vielen Dank an alle Kollegen der Klinik für Nuklearmedizin für deren Unterstützung.

Im privaten Kreis danke ich insbesondere meiner geliebten Frau Meina Bärwolf, die mich fortwährend mit Worten und Taten unterstützte und sich außerdem in meiner Abwesenheit um unsere beiden wundervollen Kinder Enya und Fintan kümmerte. Vielen Dank auch an meine Eltern und meine Schwester für die emotionale Unterstützung.